

# Faits nouveaux en cardiologie – II

Congrès de l'American College of Cardiology  
par Emmanuèle Garnier

L'American College of Cardiology tenait à Orlando son 50<sup>e</sup> congrès. Plus de 2300 communications y ont été présentées. Les sujets portaient tant sur la prévention des maladies cardiovasculaires que sur le diagnostic et les interventions en cardiologie. D'intéressantes données ont été dévoilées sur le diabète, les  $\beta$ -bloquants, l'autoprise en charge de la cholestérolémie et le taux de mortalité chez les femmes qui ont subi une revascularisation coronarienne.

## Diabète et complications cardiaques la metformine plus sûre que les sulfonylurées

« **N**OUS TRAITONS le diabète sans nous appuyer sur des preuves scientifiques suffisantes, avertit le D<sup>r</sup> **Darren McGuire**, chercheur au Duke Clinical Research Institute. Nous n'avons pas de données importantes sur les problèmes cardiovasculaires à long terme pour nous guider dans nos décisions thérapeutiques. »

Le cardiologue a découvert, en effectuant l'analyse de données non ajustées portant sur 3101 diabétiques cardiaques, que les médicaments qui augmentent l'insulinémie – comme les sulfonylurées et l'insuline – étaient associés à un risque de décès ou de complications cardiovasculaires de plus de deux fois supérieur à celui lié aux insulinosensibilisants – comme la

metformine et les thiazolidinediones.

Au LDS Hospital de South Lake City, une autre équipe de recherche arrive au même constat. « Nous nous sommes aperçus que les chances de survie des diabétiques ayant une maladie coronarienne sont statistiquement supérieures quand ils sont traités avec de la metformine plutôt qu'avec d'autres antidiabétiques », affirme le D<sup>r</sup> **Joseph Muhlestein**, cardiologue.

Mais pourquoi ? « Nous pensons que l'hyperinsulinémie, indépendamment du taux de glucose, causerait de l'athérosclérose. Des médicaments comme la metformine et les thiazolidinediones, par contre, permettraient de réduire la concentration



Photo : Emmanuèle Garnier.

Le D<sup>r</sup> Darren McGuire.



Le Dr Joseph Muhlestein.

M<sup>me</sup> Farangis Lavasani.

d'insuline », explique l'un des principaux auteurs de l'étude, M<sup>me</sup> Farangis

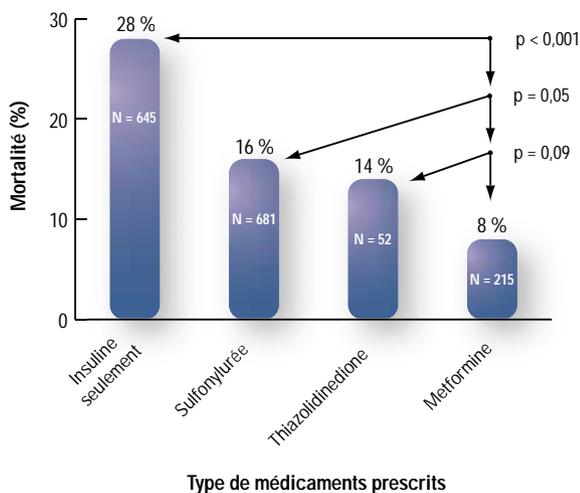
Lavasani, infirmière et collaboratrice du Dr Muhlestein.

## Recourir d'abord aux insulinosensibilisants

Les chercheurs de South Lake City ont suivi pendant deux ans et demi 1428 diabétiques venus passer une angiographie à l'hôpital. Les sujets présentaient une sténose de plus de 70 % dans une artère coronaire principale. Au cours de cette étude observationnelle, l'équipe a analysé le taux de décès chez les patients en fonction des antidiabétiques qui leur avaient été prescrits à la sortie de l'hôpital : metformine, thiazolidinediones, sulfonyles, insuline, ou une association de plusieurs de ces médicaments.

Les différents traitements étaient loin d'être égaux devant la mort. Le taux de décès s'est élevé à 28,2 % chez les patients qui s'administraient de l'insuline, alors qu'il était de 7,9 % chez les sujets qui prenaient de la metformine, parfois en plus d'autres antidiabétiques. Entre les deux, le taux de mortalité des personnes qui recou-

Figure 1. Taux de mortalité selon les groupes de traitements



La valeur du p pour l'insuline et les sulfonyles s'applique à la fois avant et après l'ajustement des différentes variables, mais la différence entre les thiazolidinediones et la metformine (avec thiazolidinedione) devient non significative après l'ajustement.

Figure 2. Sous-analyse du taux de mortalité des patients recevant seulement de la metformine ou une sulfonyle

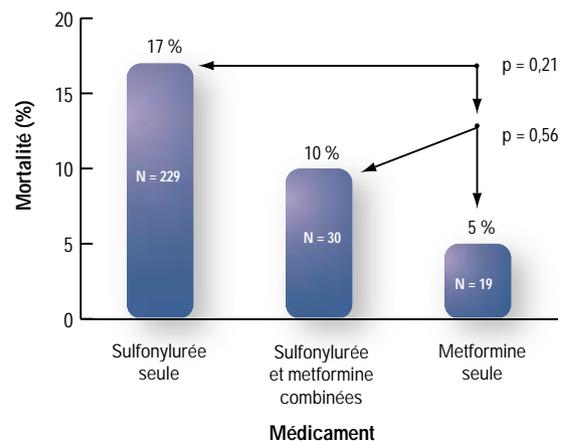
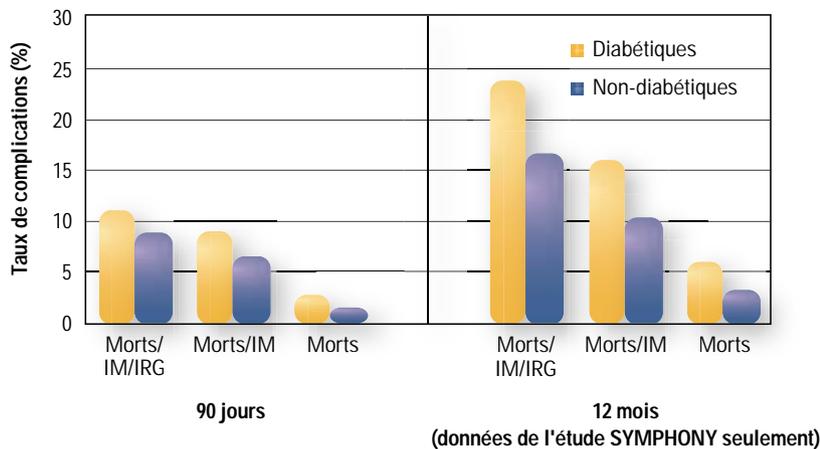


Figure 3. Taux de décès, d'infarctus du myocarde (IM) ou d'ischémie récurrente grave (IRG) à 90 jours et à 12 mois



raient entre autres aux sulfonyles grimpait à 15,7 %, et celui du nombre restreint d'utilisateurs de thiazolidinediones, à 13,5 % (figure 1). Le pourcentage de décès chez les insulino-dépendants était frappant, mais ce groupe pouvait inclure des patients

souffrant du diabète de type 1, dont la maladie était potentiellement plus avancée.

« Nous avons effectué une sous-analyse pour savoir ce qui arrivait aux patients qui ne prenaient que de la metformine ou que des sulfonyles », explique M<sup>me</sup> Lavasani. Même si elles manquent de puissance, les statistiques confirment les premiers résultats : les sulfonyles sont associées à un taux de mortalité de 17 %, et la metformine, à un taux de 5 %. Le pourcentage de décès des diabétiques qui recouraient au double traitement s'insère entre les deux : 10 % (figure 2).

« Les insulinosensibilisants

pourraient donc constituer le meilleur traitement de première ligne. Mais cette question doit être étudiée dans un essai clinique prospectif avec randomisation », estime le D<sup>r</sup> Muhlestein.

### Metformine et sulfonyles : une association risquée ?

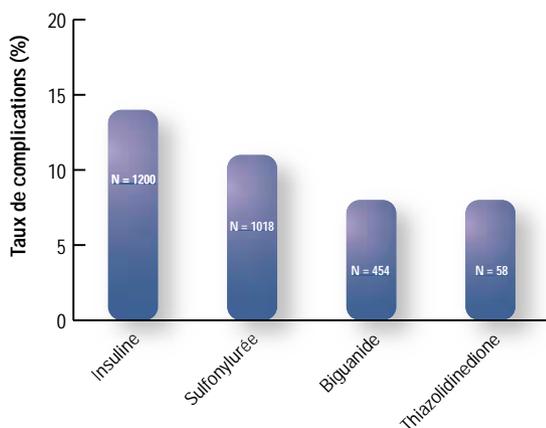
Ayant rencontré le D<sup>r</sup> Muhlestein à l'une des conférences de presse de l'American College of Cardiology, le D<sup>r</sup> McGuire a été surpris de voir la similarité de leurs résultats. Ses propres travaux reposent sur l'analyse des données tirées de deux études, SYMPHONY et 2<sup>nd</sup> SYMPHONY.

Les deux essais cliniques comparaient la prise de sibrafiban à celle de l'aspirine chez des patients recrutés après l'apparition d'un syndrome coronarien aigu. « Ces études n'ont pas montré que le traitement expérimental présentait un avantage. Par contre, elles nous ont fourni une banque de données sur les caractéristiques et les résultats cliniques de presque 16 000 patients, dont 3100 diabétiques. »

Plusieurs observations intéressantes se dégagent des analyses. D'abord, les chiffres confirment les risques accrus de décès, d'infarctus du myocarde ou d'ischémie récurrente grave chez les diabétiques après l'apparition d'un syndrome coronarien aigu (figure 3). Mais, plus important, les statistiques déclinent la gamme de risques liés à la prise des différents antidiabétiques (figure 4). Le taux de complications cardiaques graves associées aux médicaments accroissant l'insulinémie atteignait ainsi 12 % dans les trois mois suivant la manifestation du syndrome coronarien, alors que celui lié aux insulinosensibilisants était de 5 %.

Cependant, les données de l'étude

Figure 4. Taux de décès, d'infarctus du myocarde ou d'ischémie récurrente grave à 90 jours selon le traitement hypoglycémiant



Groupes ne s'excluant pas mutuellement.

n'ont pas encore été ajustées, contrairement aux résultats du D<sup>r</sup> Muhlestein. « Les patients qui recevaient un traitement accroissant l'insulinémie étaient souvent plus âgés, faisaient plus d'hypertension, avaient un plus haut taux de cholestérol et présentaient plus de risques de maladie cardiovasculaire que ceux qui utilisaient des insulinosensibilisants », précise le D<sup>r</sup> McGuire.

Un résultat préoccupe toutefois le chercheur. L'association de metformine et de sulfonylesurées semblerait, selon ses données, liée à un pourcentage de complications cardiaques supérieur à celui des deux agents seuls. Une observation qui a aussi été faite dans la grande étude britannique UKPDS, mais qui n'a cependant pas retenu l'attention. Cette interaction possible mériterait une in-

vestigation plus approfondie, estime le D<sup>r</sup> McGuire.

Le point crucial reste néanmoins le risque potentiellement accru de complications cardiovasculaires associé aux thérapies qui augmentent l'insulinémie. « Il s'agit d'une importante question de santé publique, puisque environ 60 % des patients diabétiques sont traités avec ces médicaments. »

## Défaillance cardiaque

### les $\beta$ -bloquants accroissent la durée de l'effort dans le froid

**D**ANS LES RÉGIONS comme le Québec, où l'hiver est rigoureux, les  $\beta$ -bloquants recèlent un avantage supplémentaire pour le patient souffrant d'une défaillance cardiaque. Non seulement ils réduisent la morbidité et la mortalité, mais ils lui permettent de soutenir un plus long effort au froid, a découvert le D<sup>r</sup> **Michel White**, directeur du programme de recherche en défaillance cardiaque à l'Institut de cardiologie de Montréal.

Le cardiologue et ses collègues avaient déjà montré que le froid raccourcissait la durée de l'effort maximal des patients atteints d'insuffisance cardiaque. Pour approfondir leurs travaux, les chercheurs ont soumis 24 sujets à une épreuve d'effort, à des températures de 20 °C et de - 8 °C, avant et après un traitement de  $\beta$ -bloquants de six mois. Les participants souffrant d'une défaillance cardiaque devaient cette fois fournir un travail en deçà du seuil maximal. Un point de comparaison était obtenu grâce à 12 sujets sans problème cardiaque soumis aux

mêmes tests d'endurance.

Les chercheurs ont observé que la



Le D<sup>r</sup> Michel White.

durée de l'effort des sujets normaux s'accroissait de 15 % à - 8 °C (*figure 1*).

« Au froid, la pression sanguine est plus haute, la fréquence cardiaque plus grande, et l'irrigation musculaire meilleure à cause de la vasoconstriction cutanée », explique le D<sup>r</sup> White à la séance d'affiches du congrès.

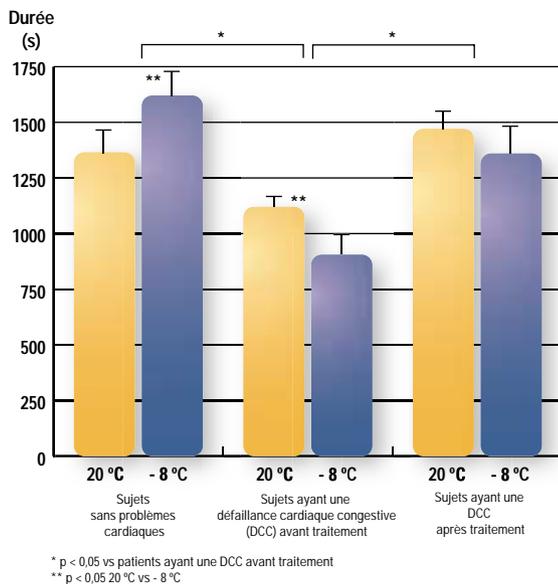
Le résultat s'inverse chez les patients ayant des problèmes cardiaques. Leur endurance à 20 °C, déjà inférieure à celle des sujets normaux, se réduit encore de 20 % à - 8 °C (*figure 1*). Mais le traitement de  $\beta$ -bloquants change la donne : les médicaments permettent d'accroître la performance des malades à la fois à 20 °C et à - 8 °C. « Avant la prise des médicaments, la tolérance à l'effort était diminuée de façon significative par le froid chez 83 % des patients. Après le traitement, seulement la moitié des sujets étaient affectés par l'effet de la température. »

### Baisse de la température et hausse du taux de noradrénaline

La prise de  $\beta$ -bloquants offre également aux patients cardiaques l'avantage de neutraliser l'augmentation du taux de noradrénaline au plus fort de l'exercice à 20 °C. Sans ce traitement, leur concentration de catécholamines grimpe en flèche (*figure 2a*).

Photo : Emmanuelle Garnier.

Figure 1. Durée de l'exercice effectué à un seuil sous-maximal à 20 °C et à - 8 °C avant et après le traitement avec des β-bloquants



Les chercheurs ont mesuré la concentration de noradrénaline de tous

les participants au repos, après quatre minutes d'exercice et au moment de l'épuisement. Ils ont constaté que même chez les sujets normaux, l'effort physique provoque un stress notable. « Leur taux de noradrénaline, qui se situait en moyenne autour de 400 pg/mL au repos, grimpa à quelque 2300 pg/mL au moment de l'effort maximal », explique le Dr White. Chez les sujets souffrant de défaillance cardiaque, la poussée de noradrénaline devient carrément vertigineuse à - 8 °C, à l'apogée

de l'effort (figure 2b). Et au froid, contrairement à ce qui se passe à 20 °C, les β-bloquants ne parviennent plus à freiner cette ascension. « Les patients affectés sont ainsi exposés à des problèmes d'arythmie et d'ischémie. »

L'administration de β-bloquants peut donc s'avérer particulièrement importante. « Actuellement, environ la moitié seulement des patients souffrant de défaillance cardiaque prennent ces médicaments », déplore le chercheur. Néanmoins, même si les β-bloquants les protègent, ces malades demeurent plus vulnérables au froid. Il leur faut prendre certaines précautions. Ne pas effectuer d'activité physique immédiatement après le repas, et entreprendre l'exercice graduellement. « Le pire scénario pour ces patients consiste à sortir la pelle rapidement, à 8 h, à - 30 °C, après un petit déjeuner substantiel. »

Figure 2a. Taux de noradrénaline plasmatique durant les tests à une intensité submaximale avant et après le traitement avec des β-bloquants

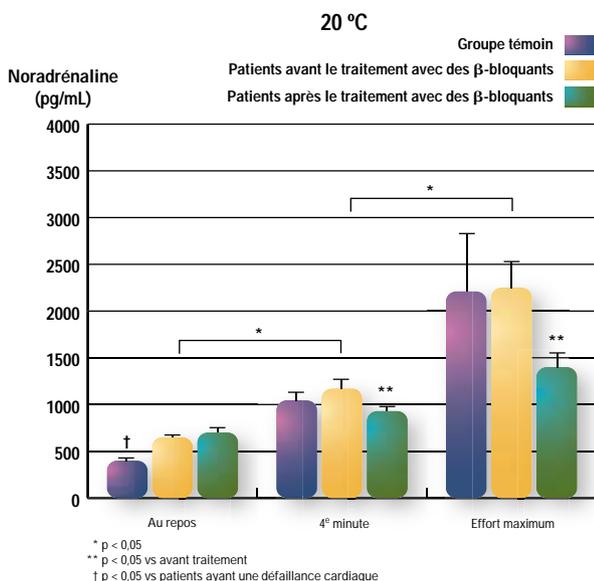
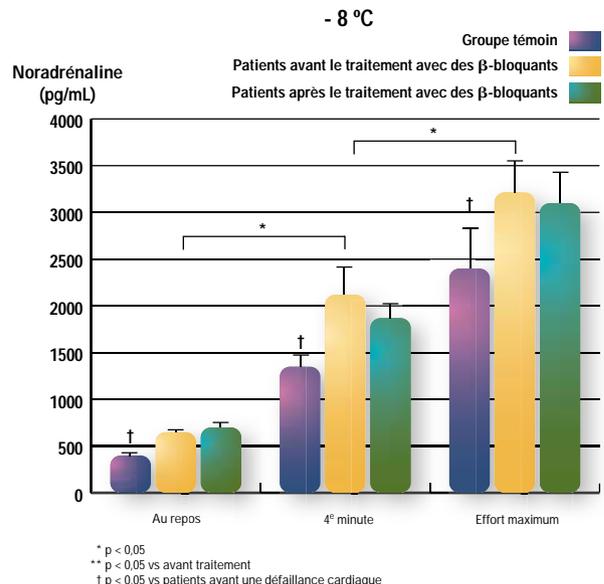


Figure 2b. Taux de noradrénaline plasmatique durant les tests à une intensité submaximale avant et après le traitement avec des β-bloquants



# L'autoprise en charge

## une nouvelle manière de réduire la cholestérolémie

**C**OMMENT réduire davantage le taux de cholestérol des patients ? En leur confiant la tâche de le mesurer eux-mêmes et de le diminuer. L'autoprise en charge permet de presque doubler le pourcentage des patients qui atteignent les mesures ciblées de cholestérol LDL, s'est rendu compte le D<sup>r</sup> **Johannes Schaar**, un cardiologue de l'Université Essen, en Allemagne.

Le spécialiste et ses collègues ont recruté 135 patients souffrant d'une maladie coronarienne et présentant un taux de cholestérol LDL de plus de 2,6 mmol/L et de cholestérol total supérieur à 4,1 mmol/L. Tous les sujets,

à qui une dose standard de statine a été prescrite, ont suivi un programme d'enseignement sur le cholestérol, l'alimentation et les facteurs de risque, donné par un diététiste. Ils ont ensuite été randomisés en deux groupes : l'un a reçu un appareil de mesure du cholestérol total (*Accutrend GC* de Roche), et l'autre a servi de témoin. Objectifs visés : un taux de cholestérol total inférieur à 3,1 mmol/L et de cholestérol LDL de 2,6 mmol/L ou moins.

Les sujets du groupe expérimental utilisaient l'appareil environ une fois par semaine. « Quand le résultat était trop élevé, ils devaient modifier leur régime alimentaire, parce que, selon le protocole de l'étude, ils ne pouvaient pas changer la posologie de la statine »,

explique le D<sup>r</sup> Schaar, qui présentait une affiche au congrès.

Après six mois, le taux de cholestérol des sujets a été mesuré à nouveau. Dans le groupe témoin, 36 % des patients ont atteint les concentrations ciblées de cholestérol LDL ; 61 % y sont parvenus dans le groupe expérimental. Dans les deux groupes, les taux de cholestérol total et LDL ont diminué, mais la baisse a été plus marquée chez les sujets disposant de l'appareil de mesure (*tableau*).

« Il importe que les patients aient un moyen de rectifier leur diète. Les diabétiques, les hypertendus, les patients sous anticoagulothérapie se servent d'appareils de mesure pour atteindre les valeurs cibles. C'est maintenant au tour des patients présentant des problèmes coronariens. » La nouvelle méthode serait d'autant plus intéressante que seulement 20 % des patients souffrant d'une maladie coronarienne ont un taux de cholestérol inférieur aux seuils recommandés.

98



Photos : Emmanuèle Garnier.

Le D<sup>r</sup> Johannes Schaar.

### Tableau

#### Résultats

	1 <sup>re</sup> visite	6 mois	
<b>Cholestérol total (mmol/L)</b>			
Groupe témoin	6,5 ± 0,8	4,4 ± 0,5	p < 0,005 (gr. 1 vs gr. 2)
Groupe expérimental	6,3 ± 0,5	4,0 ± 0,5	
<b>Cholestérol LDL (mmol/L)</b>			
Groupe témoin	3,6 ± 0,4	2,9 ± 0,4	p < 0,01 (gr. 1 vs gr. 2)
Groupe expérimental	3,5 ± 0,5	2,6 ± 0,4	

# Taux de mortalité des femmes

## plus élevé après un pontage, mais pas après une angioplastie

**M**ALGRÉ les apparences, les femmes qui subissent une angioplastie coronarienne n'auraient pas un pronostic plus sombre que les hommes. Leur taux de mortalité serait similaire une fois ajusté en fonction de tous les facteurs de risque. Par contre, dans le domaine des pontages coronariens, le sexe féminin reste associé à un plus haut taux de décès à l'hôpital, même quand on tient compte des autres facteurs de risque, a confirmé une équipe

de l'Emory University, à Atlanta.

L'étude qu'ont menée le Dr **William Weintraub** et ses collaborateurs comprenait 36 252 sujets qui ont subi une angioplastie, et 20 735 patients ayant eu un pontage coronarien dans 21 centres du National Cardiovascular Network.

Le taux de mortalité à l'hôpital après une angioplastie était de 0,9 % chez les hommes et de 1,6 % chez les femmes. Une différence statistiquement signi-

ficative. Mais les deux groupes présentaient un profil clinique différent. Les patientes étaient entre autres plus âgées, plus nombreuses à souffrir d'hypertension, de diabète, à présenter une insuffisance cardiaque ou une angine de poitrine instable. Mais après l'ajustement en fonction des caractéristiques de base des sujets et des modalités de l'intervention qu'ils ont subie, la différence de mortalité entre les sexes disparaissait.

Les conclusions de certaines études sur la mortalité féminine après une angioplastie coronarienne diffèrent parfois un peu de celles de l'équipe de l'Emory University. Néanmoins, à Madrid, le Dr **Leopoldo Pérez de Isla**, cardiologue à l'hôpital Gregorio Marañón, fait le même constat que les chercheurs américains. « Nous avons mené une étude pour savoir pourquoi l'issue clinique des angioplasties



Le Dr William Weintraub.

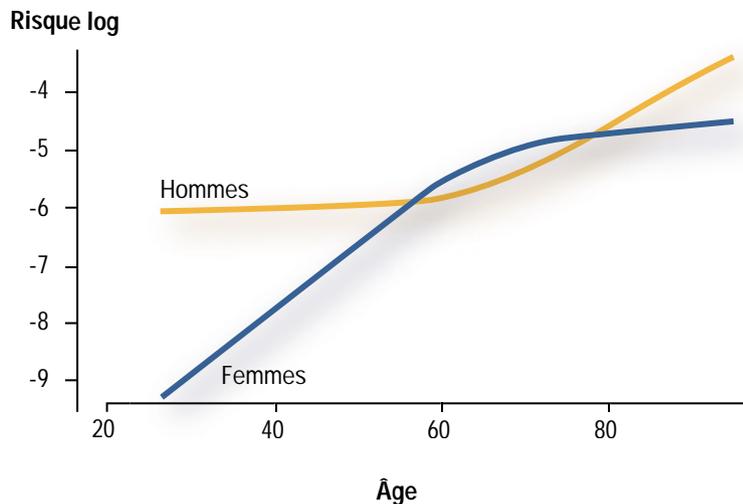


Le Dr Leopoldo Pérez de Isla.



La Dr<sup>e</sup> Claudine Jurkovitz.

Figure 1. Effets de l'âge sur le risque de mortalité à l'hôpital après une angioplastie chez les hommes et les femmes



100

coronariennes pratiquées d'emblée était plus mauvaise chez les femmes que chez les hommes. Mais en analysant nos données, nous nous sommes aperçus que cela s'expliquait par leur moins bon état de santé. »

L'étude du spécialiste espagnol et de ses collaborateurs portait sur 930 patients ayant subi une angioplastie dans les 12 heures qui ont suivi l'apparition de symptômes d'infarctus du myocarde. Dix-neuf pour cent des 111 femmes et 10 % des 819 hommes sont décédés. Comme dans l'étude du D<sup>r</sup> Weintraub, les patientes étaient plus âgées que les hommes, et un plus grand nombre souffraient de diabète ou d'hypertension. Le moins bon pronostic des patientes s'expliquerait non seulement par leur profil clinique, mais aussi par le fait qu'elles ont été un peu plus nombreuses à subir une rupture de la paroi libre du ventricule gauche et que le taux de succès de leur angioplastie tendait à être inférieur.

### Un facteur important : l'âge

Si le sexe n'influe pas sur le taux de mortalité après une angioplastie, quels sont alors les véritables facteurs prédictifs ? « Le plus important est le caractère urgent de l'intervention. Le rapport de cote est de 2,78 quand on compare les cas urgents (intervention nécessaire dans les 24 heures) ou électifs aux cas très urgents pour lesquels une intervention s'impose immédiatement », explique le D<sup>r</sup> Weintraub à la lumière de ses observations. D'autres facteurs comme la présence d'une insuffisance rénale ou d'un infarctus du myocarde assombrissent également le pronostic.

L'âge serait aussi un facteur majeur avec lequel il faut compter. Plus il s'accroît, plus son poids pèse sur la mortalité. Mais son influence se manifeste différemment chez les hommes et les femmes (figure 1). « Après une angioplastie, le risque de mortalité est plus bas chez les femmes jeunes que chez les

hommes du même âge. Après 60 ans, par contre, le risque de décès des femmes s'élève pour atteindre le niveau des hommes. Puis, autour de 80 ans, le taux de mortalité des femmes devient à nouveau plus bas que celui des patients de sexe masculin », explique la D<sup>re</sup> Claudine Jurkovitz, chercheuse à l'Emory University. La spécialiste, qui travaille avec le D<sup>r</sup> Weintraub, a interprété les données portant sur plus de 39 000 patients ayant subi une angioplastie dans des hôpitaux participant au National Cardiovascular Network.

Dans le domaine des pontages coronariens, le tableau est différent. Le taux de mortalité à l'hôpital des patients qui subissent un pontage coronarien est de 2,7 % pour les hommes et de 4,7 % pour les femmes, ont calculé les chercheurs d'Atlanta à partir des données du National Cardiovascular Network. La différence est statistiquement significative et persiste après le contrôle des caractéristiques des patients et des modalités de l'intervention qu'ils ont subie. Ce constat ne serait pas inusité. « Presque toutes les études montrent une augmentation de la mortalité chez les femmes qui ont eu un pontage », affirme le D<sup>r</sup> Weintraub. □

La couverture du congrès de l'American College of Cardiology a été possible grâce à la contribution financière de Bristol-Myers Squibb.

### Fait n°11 sur la SP

Deux fois plus de femmes que d'hommes sont atteints de sclérose en plaques.

Société canadienne de la

**Sclérose en Plaques**

1-800-268-7582